

**BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER MAGEN- UND PANKREAS-
SEKRETION DES MENSCHEN SOWIE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN EINFLUSS VON ULCERA DUODENI AUF DIE
PANKREASFUNKTION**

Knut Pfeiffer

1976

AUS DER 2. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER MAGEN- UND PANKREAS-
SEKRETION DES MENSCHEN SOWIE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN EINFLUSS VON ULCERA DUODENI AUF DIE
PANKREASFUNKTION

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Knut Pfeiffer
aus München
1976



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. M.M. Forell
Mitberichterstatter:	Professor Dr. E. Buchborn
Dekan:	Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.6.1976

Druck: Dissertationsdruck Novotny jr., 8135 Söcking/Starnberg



Meinen Eltern gewidmet

GLIEDERUNG

	Seite
Einleitung: Hormonale Beeinflussung der Magen- und Pankreassekretion	1
Patientengut und Methodik	8
Ergebnisse: Korrelation der Pankreas- und Magensäure- Sekretionsanalysen	15
Vergleich der Pankreassekretionstests von Patienten mit chronischem bzw. akutem Ulkus duodeni und von Gesunden	
Diskussion	27
Zusammenfassung	35
Literaturverzeichnis	37

Hormonale Beeinflussung der Magen- und Pankreassekretion

An der hormonalen Regulation der Pankreas- und Magen-
sekretion sind vor allem Secretin, Cholecystokinin/
Pankreozymin (CCK) und Gastrin beteiligt, die dabei
teils synergistisch, teils antagonistisch wirken.

Secretin wird in den S-Zellen der Duodenalschleimhaut
gebildet und durch die H-Ionen im Magensekret, bei
deren Eintritt ins Duodenum, aus der Duodenalmucosa
freigesetzt.

Am Pankreas bewirkt Secretin eine starke Steigerung
der Wasser- und Bikarbonatsekretion, während es am
Magen eine durch Pentagastrin stimulierte Säure-
sekretion hemmt (34).

Im Gegensatz zu Secretin haben immunfluoreszenz-
technische Untersuchungen über Art und Verteilung
der Zellen die Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK)
bilden, kein abschließendes Ergebnis erbracht (37,
37a).

Die Freisetzung des Hormons erfolgt nach dem Eintritt
von Aminosäuren und Fetten ins Duodenum (15) und wird
anscheinend auch durch HCL ermöglicht (8).

Am Pankreas bewirkt CCK die Sekretion der Enzyme und
in Abhängigkeit von der Dosis auch eine - wenn auch
geringe - Volumen- und Bikarbonatsekretion (44, 12).

Verabreicht man Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK)
zusammen mit Secretin parenteral, so verstärkt es,
ebenfalls dosisabhängig dessen hydrokinetische
Wirkung (42, 24). Cholecystokinin/Pankreozymin

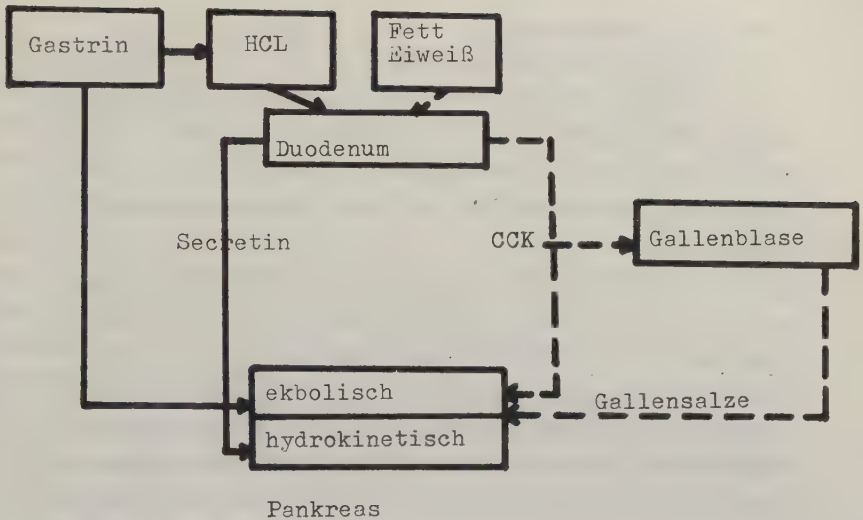
hat eine stark kontrahierende Wirkung auf die Gallenblase (21).

Am Magen kommt es durch CCK zu einer dosisabhängigen Steigerung der Säuresekretion (28). Demgegenüber wird die durch Gastrin stimulierte Säuresekretion durch CCK gehemmt (38, 7). Als Erklärung hierfür nahm Grossman (19) eine Konkurrenz der beiden Moleküle am Rezeptor und eine auf molarer Basis wesentlich schwächere Stimulation durch CCK als durch Gastrin, an.

Gastrin wird in den G-Zellen der Antrumschleimhaut des Magens gebildet (26, 37) und durch cholinerge Reize freigesetzt.

Die Gastrinfreisetzung unterliegt einem negativen feed-back Mechanismus, da eine Ansäuerung des Magenantrums die Freisetzung von Gastrin - durch direkte Wirkung auf die Gastrinzelle selbst - hemmt (17, 18).

Am Magen bewirkt Gastrin eine Salzsäuresekretion, wohingegen es am Pankreas die Enzymsekretion und nur in geringem Maße auch die Volumen- und Bikarbonatsekretion steigert (39, 38a).



In welchem Ausmaß die einzelnen Hormone an der physiologischen Steuerung der Magen- und Pankreassekretion beteiligt sind und welche Wirkungen nur mit pharmakologischen Dosen erzielt werden ist noch nicht entschieden, da mit Ausnahme von Gastrin noch keine suffizienten radioimmunologischen Untersuchungen existieren, die eine Messung der Hormonkonzentration im Serum zuließen.

Wegen der ausgeprägten funktionellen Wechselbeziehungen der humoralen Steuerung der beiden Organe, sind immer wieder Betrachtungen angestellt worden, ob auch Abhängigkeiten zwischen der Magensäure- und Pankreassekretion bestehen.

Für diese Annahme spricht, daß im Tierversuch eine gesteigerte Säuresekretion des Magens beobachtet wurde,

wenn kein Pankreassekret in das Duodenum gelangt. Dieser Effekt wurde durch Pankreasfistelung, Ligatur des Pankreasganges oder Pankreatektomie erzielt. Daraus wurde geschlossen, daß das gesunde Pankreas eine Substanz sezerniert, die eine Hypersekretion des Magens verhindert. Bewiesen konnte diese Hypothese nicht werden (16, 46, 27).

Da aber die Gabe von Pankreasextrakten zu einer Verminderung bzw. völligem Sistieren der gastrischen Hypersekretion führte, scheint es wahrscheinlicher, daß nicht eine Hormonwirkung, sondern unvollständig verdaute Fette für die angestiegene Säuresekretion verantwortlich sind (4). Das würde auch gut zu Beobachtungen passen, bei denen Fett in resorbierbarer Form ins Duodenum gebracht, eine Magensäuresekretion stimuliert (36, 21).

Eingehend wurde die Magensäuresekretion bei Pankreaserkrankungen untersucht. Kravetz et al berichteten 1965 (23) über eine verringerte Magensäuresekretion bei 19 Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis.

Sie nahmen an, daß die toxischen Alkoholmengen zu einer atrophischen Gastrin- und damit zu einer Hyposekretion führten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Bank 1966 (1) und stellte sich damit auch gegen die postulierte Hormonwirkung des erkrankten Pankreas auf den Magen. 1967 beobachteten Bank et al (2) daß bei Patienten mit alkoholischer Pankreatitis die basale und die histamin-stimulierte Säuresekretion niedriger waren, als in der Kontrollgruppe, während bei den nicht alkohol bedingten Pankreatitiden die Säuresekretion leicht erhöht schien. Die Relation zwischen der basalen

und der Sekretion nach Histamininjektion war normal. Ein Jahr später, 1968, berichteten Chey et al (9) ebenfalls, daß die alkoholinduzierte Pankreatitis oft von Hypo- und Anacidität begleitet ist.

Auch sie nahmen an, daß die hohen Alkoholdosen schuld an der Hyposekretion seien, denn letztere fand sich sowohl bei Alkoholikern mit chronischer Pankreatitis, als auch bei Alkoholikern ohne Pankreaserkrankung. Andererseits war bei fehlender Alkoholanamnese die Magensekretion normal.

Sie konnten auch keine Korrelation zwischen der Menge an Magensäure und Schwere der Pankreasinsuffizienz beobachten.

Zur Klärung der Zusammenhänge zwischen der Magen- und Pankreassekretion wurde ausserdem untersucht, ob eine Korrelation zwischen den verschiedenen Messwerten im Pankreassekret und der Salzsäureabgabe des Magens bei den gleichen Personen besteht.

H. Petersen hatte 1969 (32) einen Zusammenhang zwischen Magensäure-, Bikarbonat- und Volumensekretion des Pankreas ins Duodenum beobachtet.

Vor allem Patienten mit Säurewerten über 20 mEq/h nach maximaler Stimulation mit Pentagastrin, zeigten eine deutliche Korrelation zwischen Magensäure- und Bikarbonatsekretion nach Stimulation mit Histamin bzw. Secretin. Petersen nahm daher an, daß besonders eine hohe Säureabgabe des Magens die Bikarbonatsekretion des Pankreas zu beeinflussen vermag.

Die Bantwortung dieser Frage ist von großem Interesse, denn dem sauren Magensaft, insbesondere der Hyperacidität, werden bei der Entstehung des Ulkus duodeni eine führende Rolle beigemessen. Demgegenüber neutralisiert das Bikarbonat im Pankreassekret die Salzsäure und beugt damit einer Geschwürsbildung vor. Eine Störung dieses Gleichgewichts als Ursache der Entstehung peptischer Geschwüre läge also nahe und wurde mehrfach diskutiert.

In einer Studie, in der H. Petersen (33) die Beziehung zwischen Ulkus duodeni und Magen-Pankreas-Sekretion untersucht, fand er jedoch, daß Patienten mit einem Ulcus duodeni nach Stimulierung mit Secretin, mehr Bikarbonat sezernieren, als eine gesunde Kontrollgruppe. Und zwar sowohl mit, als auch ohne Bezugnahme auf das Körpergewicht der Patienten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Baron et al (6), sie fanden jedoch, im Gegensatz zu den Befunden nach Stimulation mit Secretin bzw. Pentagastrin, während der basalen Sekretionsphase ein Überwiegen der Säuresekretion. Banks et al (3) beobachteten, daß nach einer Standard Dosis Secretin (Boots), 13 von 15 Kontrollpersonen und 4 von 10 Patienten mit Ulkus duodeni genug Bikarbonat sezernieren, um die Säuresektion des Magens vollständig zu neutralisieren. Signifikante Unterschiede in der maximalen Bikarbonatsekretion zwischen Gesunden und den Ulkus-Patienten konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Wormsley und Mahoney (43) verglichen die maximale Kapazität der Bikarbonat- und der Säuresekretion, die

durch Infusion von steigenden Dosen Secretin und Pentagastrin erreicht wurden. Sie fanden, daß 7 von 8 Kontrollpersonen mehr Bikarbonat als Säure produzierten und daß es umgekehrt war bei 9 von 10 Patienten mit Ulkus duodeni. Die maximale Bikarbonatsekretion war in beiden Gruppen nicht deutlich verschieden.

Die Ergebnisse sind also zum Teil divergierend und derzeit ist nicht geklärt, ob der häufigen Hyperacidität bei Ulkus duodeni eine mangelnde Pufferkapazität der Bikarbonatsekretion des Pankreas gegenübersteht und darin eine Ursache der Ulkusgenese liegt.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte:

1. an einem gastroenterologischen Krankengut, bei dem aus differentialdiagnostischen Gründen sowohl eine quantitative Magensaftanalyse nach maximaler Stimulation mit $6 \mu\text{g}$ Pentagastrin/kg Körpergewicht, als auch eine Pankreasfunktionsprüfung mit Secretin und Cholecystokinin, sowie Galle intraduodenal, Secretin und Cholecystokinin durchgeführt worden war (31), die Beobachtung von Petersen überprüft werden, der eine positive Korrelation der Säure und Bikarbonatsekretion fand. Zusätzlich sollte geklärt werden, ob die Enzymsekretion des Pankreas mit der Säuresekretion des Magens korreliert.
2. sollte festgestellt werden, ob sich bei Patienten mit frischem und chronischem Ulkus duodeni Abweichungen von der normalen Pankreassekretion finden.

Methodik:

a, Patienten:

Die Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen der Säure- und Pankreassekretion wurden an 59 Patienten durchgeführt, nachdem zuvor alle jene mit gesicherter Pankreaserkrankung ausgesondert worden waren.

Folgende Krankheiten bestanden bei den 59 Patienten, wobei z.T. auch mehrere Erkrankungen gleichzeitig vorkamen:

Ulkuskrankheit	12 x	akut 4 x	chron. 8 x
chron. Gastritis	11 x		
Diabetes mell.	6 x		
Alkoholismus	6 x		
Hyperlipidämien	6 x		
Cholangitis	5 x		
Cholelithiasis	5 x		
Fettleber	4 x		
unsp. Enteritis	4 x		
Divertikel	4 x		
Lebercirrhose	3 x		
Duodenitis	2 x		
Würmer	2 x		
Nierenerkrankungen	2 x		
Sprue, Lamblien. chron. Cholecystitis, Hämochromatose, Neoplasmen	je 1 x		

Das Gewicht der 59 Patienten lag zwischen 42 und 94 kg, im Mittel betrug es 65 kg.

Die 32 Frauen und 27 Männer waren zwischen 24 und 78 Jahren alt, im Mittel lag das Alter bei 44,8 Jahren.

Für die Untersuchung über den Einfluß von Ulcera duodeni auf die Pankreasfunktion wurden:

a, 37 Patienten (12 weibl. und 25 männl.) mit chron. Ulkus duodeni herangezogen. Folgende Kriterien lagen der Diagnose zugrunde: Röntgenologischer Nachweis einer Nische im Bulbus duodeni, ohne Druckschmerzhaftigkeit, oder Darstellung eines Narbenbulbus, sowie eine ulkustypische Anamnese.

Das Alter der Patienten lag zwischen 23 und 76 Jahren, im Mittel betrug es 48 Jahre. Das Gewicht betrug, zwischen 46 und 96 kg, im Mittel 67,5 kg.

b, 32 Patienten (18 weibl. und 14 männl.) mit akutem Ulkus duodeni wobei die Diagnose sich hierbei auf folgende Kriterien stützte: Im Rahmen der Magenbreipassage Nachweis einer Ulkusanische im bulbus duodeni, mit umschriebener Druckschmerzhaftigkeit und ulkustypische Anamnese.

Die Patienten waren zwischen 25 und 68 Jahren alt, im Mittel 42,4 Jahre und wogen zwischen 45 und 89 kg, im Durchschnitt 60,4 kg.

c, zum Vergleich wurden die Sekretionswerte von 31 Gesunden herangezogen, 14 Frauen und 17 Männer, deren Alter zwischen 20 und 73 Jahren betrug, im Mittel bei 42 Jahren lag. Ihr Gewicht schwankte zwischen 52 und 86 kg und lag im Durchschnitt bei 65,6 kg.

Untersuchungsmethodik:

Die Pankreasfunktionsprüfungen wurden mit einer standardisierten Untersuchungsanordnung durchgeführt (31).

Unter Röntgenkontrolle wird eine kontrastgebende, zweiläufige Duodenalsonde ("Dreiling Tube", Fa. Davol INC.

Providence Rhode Island 02901) bis zum Treitz'schen Band vorgeschoben. Sie ermöglicht die getrennte Gewinnung von Duodenal- und Magensaft.

Zwanzig Minuten lang wird dann die Basalsekretion gesammelt.

Anschließend erfolgt die intravenöse Injektion von je 1 Ivy-Hunde-Einheit Cholecystokinin/Pankreozymin (Karolinska Institut Stockholm/Schweden) und 1 Crick-Harper-Raper-Einheit Secretin (Boots, Pure Drug Comp. Nottingham/England) unmittelbar hintereinander.

In 3 x 20 Minuten-Fraktionen wird der Duodenalsaft quantitativ aufgefangen.

Nach Ablauf der ersten Stunde werden 6 g getrockneter Rindergalle (Kali-Chemie AG Hannover) in 20 ml Wasser gelöst und durch die Sonde ins Duodenum gegeben.

Die Galle wirkt 5 Minuten auf die Mucosa des Duodenums ein. Für diese Zeit ist die Absaugung unterbrochen, dann werden erneut je 1 E/kg Cholecystokinin/Pankreozymin und Secretin intervenös injeziert.

An diese Injektion schließen sich wiederum 3 Sammelperioden von je 20 Minuten Dauer an.

Zu Beginn der Untersuchung nach 60 Minuten und nach 120 Minuten werden 5 ml Venenblut entnommen, zur Bestimmung der Lipasekonzentration.

In den einzelnen Duodenalsaftproben wurden bestimmt: (30)

1. Volumen (ml/20 Min.)
2. Bikarbonatkonzentration (mval/l)
3. Bilirubinkonzentration (mg/100 ml)

4. Amylasekonzentration (g abgebauter Stärke/ml)
5. Lipasekonzentration (IE/ml)
6. Trypsinkonzentration (IE/ml)

Normalbereiche ($\bar{x} \pm 2 \text{ SD}$) der Pankreassekretion 60 Minuten
nach Injektion von je 1 E/kg CCK und Secretin i.v.

Die Berechnung erfolgte nach lög. Transformation der Meßwerte, anschließend wurden die Werte delogarithmiert. (30)

1. Volumen (ml):	123 - 294
2. Bikarbonat (mval):	5,9 - 27,6
3. Bilirubin (mg):	8,9 - 71,2
4. Amylase (g):	489 - 2562
5. Lipase (KU):	79 - 387
6. Trypsin (IU):	74,2 - 189,5

Normalbereich ($\bar{x} \pm 2 \text{ S}$) der Pankreassekretion 60 Minuten
nach kombinierter Stimulation mit je 1 E/kg CCK und Secretin
i.v. und 6 g Rindergalle.

Berechnung wie oben. (30)

1. Volumen (ml):	180 - 439
2. Bikarbonat (mval):	9,7 - 35,7
3. Bilirubin (mg):	7,7 - 57,2
4. Amylase (g):	658 - 2993
5. Lipase (KU):	128 - 510
6. Trypsin (IU):	120 - 260

KU = Kilo-Units = 1000 IU

Material und Methode der Magensekretionsanalyse:

Zur Aciditätsbestimmung wurde als Sekretionsreiz stets Pentagastrin verwendet.

Durchführung der Untersuchung:

1. am sitzenden Patienten wird eine röntgendichte Magensonde bis zum tiefsten Punkt des Magens vorgeschoben.
2. der Magen wird entleert.
3. in 4 x 15 Minuten Fraktionen wird nun die Basalsekretion gesammelt.
4. anschließend erfolgt die subcutane Injektion von 6 μ g Pentagastrin pro kg Körpergewicht.
5. in weiteren 4 x 15 Minuten-Fraktionen wird nun die stimulierte Magensekretion aufgefangen. Die Addition der 4 Säuremengen ergibt die Säuresekretion pro Stunde (MAO = maximal acid output).

In den einzelnen Magensaft-Fraktionen wurden bestimmt:

1. Volumen (ml)
2. Säurekonzentration (mval/l)
3. Die Gesamtsäure (mval/60 Min.) ergibt sich aus der Multiplikation der Volumina und der HCL-Konzentrationen.

Beurteilung der Pentagastrin-stimulierten Magensäuresekretion:

Normalbereich: Gesamtsäure nach 60 Minuten:					10-22 mval H^+ /St
Hyperacidität:	"	"	"	"	: über 22 mval H^+ /St
Subacidität:	"	"	"	"	: unter 10 mval H^+ /St
Anacidität:	"	"	"	"	: unter 1 mval H^+ /St

Die beiden Untersuchungen wurden an verschiedenen Tagen durchgeführt.

Statistische Auswertung :

1. Die Beurteilung der Pankreasfunktionsprüfungen erfolgte subjektiv durch einen Arzt, dem die Diagnosen der Patienten unbekannt waren. Lagen die Sekretionswerte im oberen bzw. unteren 2-S-Bereich, wurde das Ergebnis als oberer bzw. unterer Normbereich eingestuft, Werte im 1-S-Bereich als mittlerer Normbereich. Eine Sekretionsleistung unter dem 2-S-Bereich wurde als pathologisch angesehen.
2. Mit Hilfe eines Computers wurde die Korrelation zwischen der Säuremenge pro 60 Minuten nach Injektion von Penta-gastrin (MAO) und den einzelnen Parametern der Pankreas-sekretion errechnet und zwar für den Zeitraum von je-weils 20 und 60 Minuten nach den beiden Sekretionsreizen. (Programm Nr. PO 30 aus der Statsys-Serie) (39 c).
3. Bei signifikanter Korrelation erfolgte die Berechnung der Regressionsgeraden mit einem Tischrechner (Olivetti TYP P 102).
4. Der Vergleich der Sekretionswerte der Ulkuspatienten und der Gesunden erfolgte zunächst monovariat mit dem Wilkoxon-Test für nicht gepaarte Daten (14). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1% werden die Ergebnisse signifikant bezeichnet.
5. Multivariate Prüfungen wurden mit einer quadratischen, nicht linearen Diskriminanzanalyse durchgeführt (39 b). Basierend auf den Sekretionswerten wurden für folgende Kollektive Diskriminanzanalysen errechnet:
 1. Gruppe: 31 Gesunde
 2. Gruppe: 19 Patienten mit Pankreas-Karzinom

3. Gruppe: 37 Patienten mit calzifizierender Pankreatitis

4. Gruppe: 57 Patienten mit chron. rezidiv. Pankreatitis

In die Diskriminanzfunktionen gingen 13 Variable ein, die sich durch stufenweisen Abbau der ursprünglich 87 Variablen des Pankreastests, als trennschärfste Parameter für die Unterscheidung von Gesunden und Patienten mit Pankreas-erkrankungen, ergeben hatten.

Es waren dies:

Aus der ersten 20 Min. Fraktion: (nach Secretin + CCK/PZ
Injektion)

Lipasekonzentration im Serum

Bilirubinkonzentration

Bikarbonatkonzentration und Bikarbonatmenge

Trypsinmenge und -konzentration

Lipasemenge

Saftmenge

Aus der ersten 20 min. Fraktion nach dem SCTG/Reiz:

Lipasemenge

Bikarbonatkonzentration

Trypsinmenge und -konzentration

Saftmenge

Die Zuteilung der Ulkuspatienten erfolgte zunächst in die bestehenden 4 Diagnose-Gruppen.

Anschließend wurde aus den Sekretionswerten der Ulkuspatienten eigene Trennfunktionen für die Gruppen der akuten und chron. Ulcera errechnet.

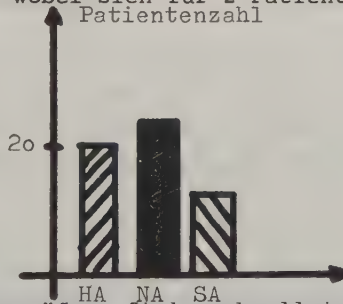
Daraufhin erfolgte die Reklassifizierung aller 216 Patienten. Bei der Reklassifizierung wurde jeder einzelne Patient mit Angabe der Wahrscheinlichkeit den 6 Diagnosemöglichkeiten zugeordnet. Die Diagnose mit der höchsten Wahrscheinlichkeit wurde als zutreffend angenommen.

Ergebnisse:

A. Zusammenhänge zwischen max. Magensäuresekretion und Pankreasfunktion

Die Magensaftanalyse der 59 Patienten erbrachte nach Pentagastrinstimulierung 26 mal normacide Werte. 20 mal lagen die Testergebnisse über dem Normbereich und 13 mal darunter, wobei sich für 2 Patienten eine Anacidität ergab.

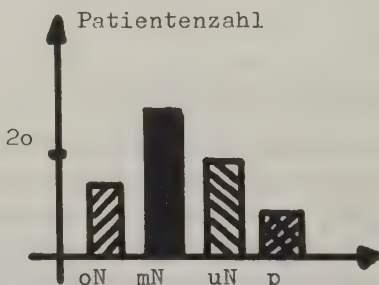
HA = Hyperacidität
NA = Norm "
SA = Sub "



Die Pankreasfunktionsprüfung fiel nach alleiniger Stimulation mit Secretin und Cholecystokin/Pankreozymin 51 mal normal und 8 mal pathologisch aus, wobei letztere Werte als Hinweis auf eine chron. Pankreatitis gedeutet wurden. Bei diesen 8 Patienten war der Magensaft 5 mal normacid, 2 mal hyper- und 1 mal subacid.

Nach dem Kombinationsreiz ergab sich bei 49 Patienten ein normales Testergebnis, während es 11 mal als pathologisch beurteilt wurde. Die Magensaftanalysen dieser 11 Patienten erbrachten 6 mal normacide Werte, 3 mal waren sie hyper- und 2 mal subacid. Die weitere Differenzierung ergibt sich für den Secretin-Cholecystokinin/Pankreozymin-Reiz (nach 60 Min.) aus der graphischen Darstellung.

oN = oberer Normbereich
mN = mittlerer "
uN = unterer "
p = patholog. Ergebnis



Die maschinell errechneten Korrelationskoeffizienten zwischen der Gesamtsäure und der mit Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin stimulierten Pankreassekretion gibt die folgende Tabelle wieder:

Gesamtsäure-Saft (20)	r= 0,4334
-pH-Wert	r= 0,0185
-Bilirubinkonz.	r=-0,2391
- " menge	r=-0,0387
-Bikarbonatkonz.	r=-0,0007
- " menge	r= 0,2591
-Amylasekonz.	r=-0,3047
- " menge	r=-0,0353
-Lipasekonz.	r=-0,2576
- " menge	r= 0,1082

-Trypsinkonz.	r= - 0,2434
- " menge	r= 0,1593
-Lipase i. Serum	r= - 0,1545
-Saft 1 Std.ges.	r= 0,5608
-Bil. 1 Std.ges.	r= 0,0088
-Bik. 1 Std.ges.	r= 0,3583
-Amylase	
1 Std.ges.	r= 0,0129
-Lipase	
1 Std.ges.	r= 0,2309
-Trypsin	
1 Std.ges.	r= 0,2929

Für die vorliegende Fallzahl von N=59 gilt, daß Signifikanz (Irrtumswahrscheinlichkeit $< 1\%$) besteht, wenn $r > 0,3274$ ist (14).

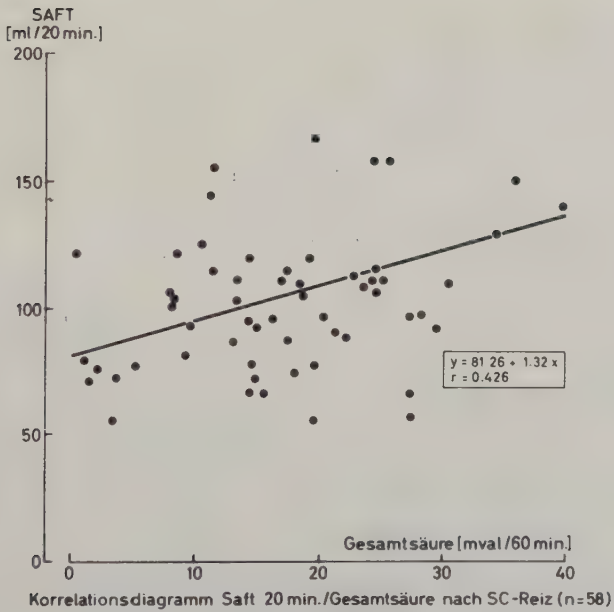
Somit besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtsäure und der Volumensekretion des Pankreas während 20 bzw. 60 min. nach Stimulation mit Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin, sowie zwischen der Gesamtsäure und der in 60 Minuten vom Pankreas sezernierten Bikarbonatmenge.

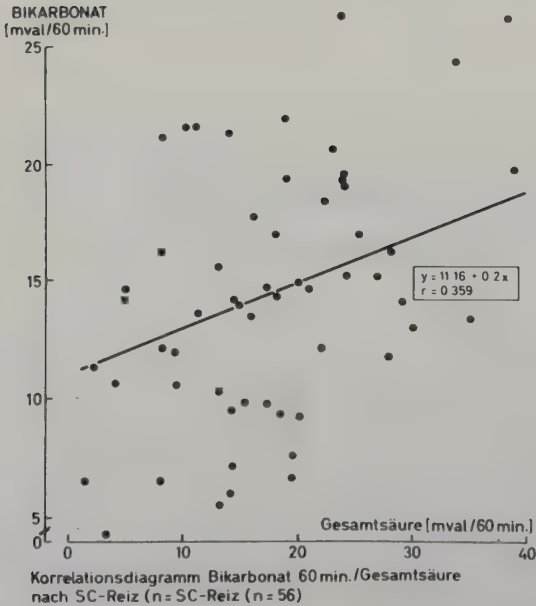
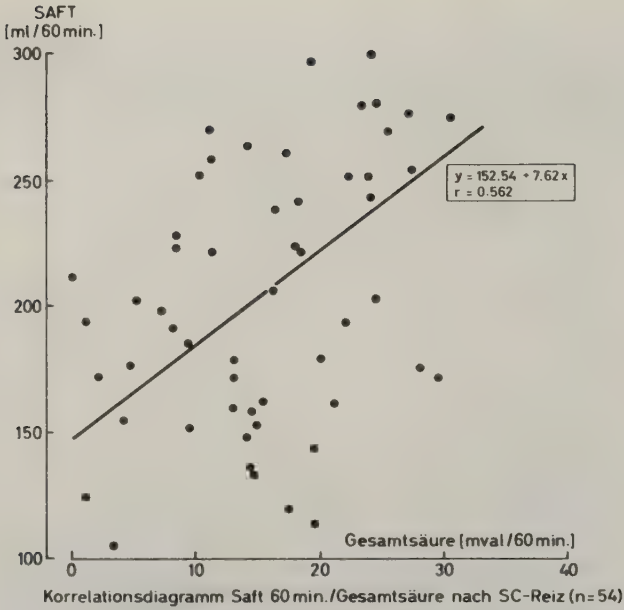
Für die gleichen Parameter nach dem kombinierten Pankreasfunktionstest mit Trockengalle, Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin ergeben sich ebenfalls die Korrelationskoeffizienten aus der Tabelle:

Gesamtsäure-Saft (20)	r= 0,3069
-pH-Wert	r=-0,0026
-Bilirubinkonz.	r= 0,0177
- " menge	r= 0,1238
-Birkarbonatkonz.	r= 0,1038
- " menge	r= 0,2885
-Amylasekonz.	r= 0,2066
- " menge	r=-0,0425
-Lipasekonz.	r=-0,2285
- " menge	r=-0,0041
-Trypsinkonz.	r=-0,0251
- " menge	r= 0,1713
-Lipase i. Serum	r= 0,0201
-Saft 1 Std. ges.	r= 0,2473
-Bil. " "	r= 0,1327
-Bik. " "	r= 0,2419
-Amylase " "	r= 0,0805
-Lipase " "	r=-0,0668
-Trypsin " "	r= 0,1363

Da der Korrelationskoeffizient jetzt bei keinem Parameter größer als 0,3274 ist, besteht auch keine signifikante Korrelation der Pankreassekretion nach dieser kombinierten Stimulation und der maximaler Säuresekretion.

Für die nach dem Secretin-Cholecystokinin/Pankreozymin - Reiz signifikanten Korrelationskoeffizienten wurde die Regressionsgerade errechnet und gezeichnet.





Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte noch einer weiteren Frage nachgegangen werden. Während der Pankreassekretionsprüfung wird der Magensaft durch den kürzeren Sondenteil kontinuierlich abgesaugt. Ob die Analyse dieses Magensaftes Aussagen über die Fähigkeit des Magens, Säure zu sezernieren ermöglicht, ist bisher noch nicht untersucht worden.

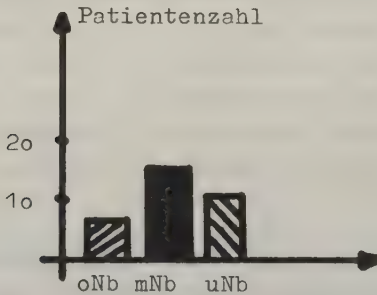
Unter den 59 Patienten waren 29, bei denen während der Pankreasfunktionsprüfung kein Magensaft gewonnen wurde oder keine freie Säure im Magensaft nachgewiesen werden konnte. Bei der an einem anderen Tag durchgeführten Magensaftanalyse nach Pentagastrin-Stimulation, lagen die Säurewerte dieser Patienten 16 mal im Normbereich, 2 mal fand sich sogar eine Hyperacidität, während bei 9 Patienten eine Sub- und nur bei zweien eine Anacidität gefunden wurde.

Bei 13 der 59 Patienten fanden sich während der Pankreasfunktionsprüfung im getrennt abgesaugten Magensaft Säurekonzentrationen von 20 mval/l oder mehr. Die Analysen der Magensäfte nach maximaler Stimulation mit Pentagastrin ergaben 7 mal Hyperacidität, 4 mal normacide Werte und nur 2 mal eine Subacidität.

B. Pankreasfunktion von Patienten mit Ulkus duodeni:

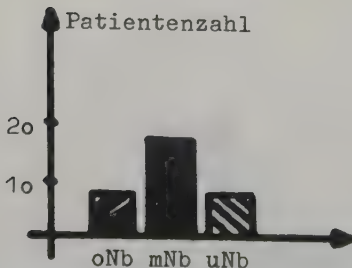
Die Pankreasfunktionswerte der Patienten mit chronischem Ulkus duodeni - bei keinem lag eine Pankreaserkrankung vor - gehorchten einer Normverteilung.

Die Sekretionswerte lagen: 7 mal im oberen Normbereich = oNb.
16 mal im mittleren " = mNb.
11 mal in unteren " = uNb.



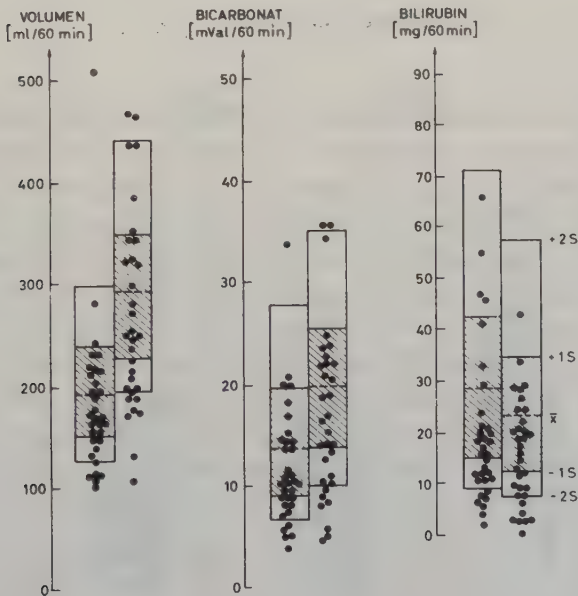
Die Pankreastestergebnisse der Patienten mit akutem Ulkus duodeni verteilten sich ebenfalls normal, auch hier lagen keine Pankreaserkrankungen vor.

Sie lagen: 6 mal im oberen Normbereich = oNb
16 mal im mittleren " = mNb
5 mal im unteren " = uNb

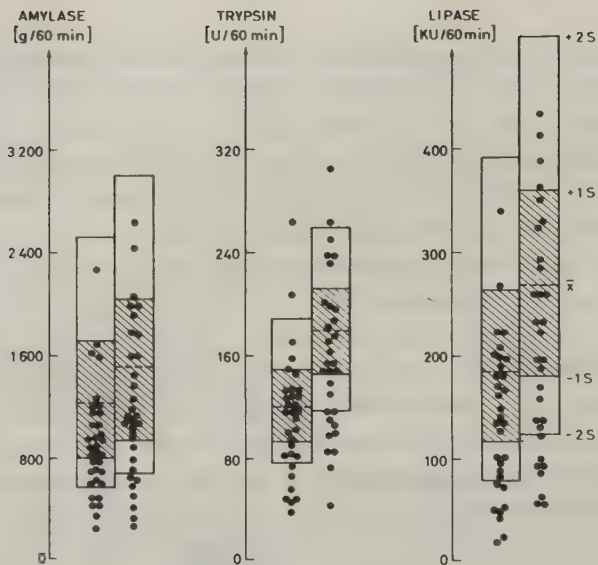


Die subjektive Beurteilung der Pankreasfunktion durch einen Befunder, der die Diagnose nicht kannte, ergab bei den 37 Patienten mit chronischem Ulkus duodeni in 34 Fällen normale Werte, nur 3 mal wurde eine Einschränkung der Pankreasfunktion diagnostiziert. Bei den Patienten mit akutem Ulkus duodeni war die Relation ähnlich. Von den 32 Patienten wurde 27 mal eine normale Pankreassekretion diagnostiziert und 5 mal eine Einschränkung.

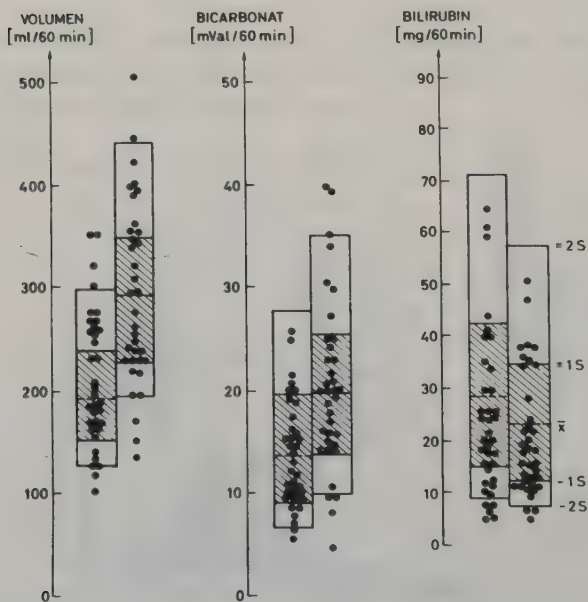
Die exakten Sekretionswerte geben die folgenden Abbildungen wieder, wobei die linke Kolumne jeweils die Werte nach Secretin/Cholecystokinin-Pankreozymin-Reiz, die rechte die Ergebnisse nach kombinierter Stimulation mit Secretin/Cholecystokinin/Pankreozymin und Rindergalle angibt.



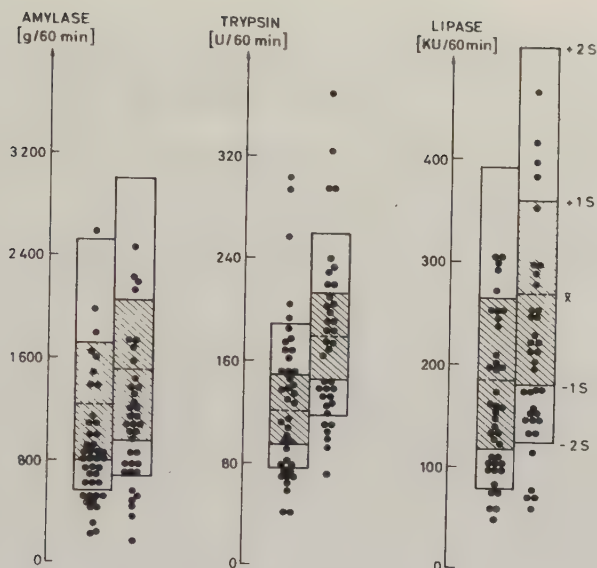
akutes Ulkus



akutes Ulkus



chron. Ulkus



chron. Ulkus

Der statistische Vergleich der Pankreassekretionswerte der Patienten mit akutem sowie chron. Ulkus duodeni mit den Sekretionswerten von 31 Gesunden erfolgte monovariat mit dem Wilcoxon-Test für nicht gepaarte Daten. Für die Patienten mit chron. Ulkus duodeni ergaben sich signifikante Unterschiede (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$) nur in der Amylasekonzentration und Amylasemenge in der ersten 20 Minuten Fraktion nach Injektion von Cholecystokinin/Pankreozymin und Secretin. Bei den Patienten mit akutem Ulkus duodeni war nur die Lipasemenge der ersten Fraktion nach Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin Injektion signifikant erniedrigt.

Ergebnisse des Wikoxon-Tests: Chronisches Ulkus - (N = 37) -
Normkollektiv: (N = 31)

	CCK - Sekretin		Galle, CCK - Sekretin	
	1. Fraktion	60 Min.ges.	1. Fraktion	60 Min.ges.
Saft	27	95	34	51
Bilirubin-Konz.	106	-	67	-
Bilirubin-Menge	84	63	81	74
Bikarb.-Konz.	70	-	59	-
" -Menge	0,5	23	29	31
Amylase-Konz.	249	-	173	-
" Menge	202	190	151	157
Lipase-Konz.	184	-	170	-
" -Menge	134	102	160	143
Trypsin-Konz.	174	-	137	-
" -Menge	82	7	75	36
Lipase i.Serum	68	95	-	-

Für T-Wilk.-~~192~~(47) würde sich ein signifikanter Unterschied ergeben. Wie die Tabelle zeigt, unterscheiden sich die Patienten mit chronischem Ulkus duodeni von Gesunden nur in der Amylasekonzentration und der Amylasemenge in der ersten Fraktion, nach SC/CCK-Reiz.

Ergebnisse des Wilkoxon-Tests: akutes Ulkus - Normalkollektiv
N = 32 N = 31

Secretin/CCK-Reiz Stim.m.Secret., CCK u.Galle				
1. Fraktion 60 Min.ges.		1. Fraktion 60 Min.ges.		
Saft	157	114	118	67
Bilirubin-Konz.	101	-	97	-
" -Menge	154	113	124	125
Bikarb.-Konz.	51	-	14	-
" -Menge	126	167	50	78
Amylase-Konz.	53	-	50	-
" -Menge	128	132	83	78
Lipase-Konz.	117	-	95	-
" -Menge	183	150	139	120
Trypsin-Konz.	55	-	96	-
" -Menge	78	53	97	59
Lipase i. Serum	28	72	-	-

Da sich hier für T-Wilk. = 172(47) ein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Ulkus-Patienten ergeben würde, zeigt die Tabelle, daß sich die beiden Kollektive nur in der Lipasemenge in der ersten Fraktion nach SC/CCK-Reiz unterscheiden.

Bei der anschließend durchgeführten Zuordnung der Patienten mit akutem bzw. chronischen Ulkus duodeni auf Grund der Daten der Pankreasfunktionsteste standen dem Computer folgende Einordnungsmöglichkeiten zur Verfügung: Gesunde, Pankreas-Karzinom, chronisch rezidivierende Pankreatitis, chronisch calcifizierende Pankreatitis.

14 der 32 Patienten mit akutem Ulkus duodeni wurden dabei der Krankheitsgruppe chronische Pankreatitis zugeordnet, ein Patient fiel in die Gruppe des Pankreas Karzinoms. Damit wurden 43,7% der Patienten mit akutem Ulkus duodeni der Krankheitsgruppe chronische Pankreatitis zugeordnet. Von den 37 Patienten mit chronischen Ulkus duodeni wurden 15 Patienten (= 40,5%) der Krankheitsgruppe chronische Pankreatitis zugeordnet.

Erkrankung Computer Zuordnung	akutes Ulkus	chron. Ulkus
N	17	22
PCa	1	0
crP	14	15
ccP	0	0
Summe	32	37

N = Gesunde

PCa = Pankreas-Karzinom

crP = chron. rezidivierende Pankreatitis

ccP = calcifizierende Pankreatitis

Anschließend wurde die Zahl der möglichen Diagnosen auf 6 erhöht und als neue Möglichkeit die Gruppen akutes und chronisches Ulkus duodeni eingeführt nachdem die entsprechenden Diskriminanzfunktionen errechnet worden waren.

Bei der Reklassifizierung d.h. bei der Zurordnung jedes der berücksichtigten 213 Patienten zu den einzelnen Diagnosen ergab sich eine gute Abtrennung der Ulkusgruppe sowohl von Gesunden als auch von allen Patienten mit organischen Pankreaserkrankungen, wie sich aus der Korrelationsmatrix eindeutig ergibt. Wobei jedoch zwischen den beiden Ulkuskollektiven eine Überlappung zu beobachten ist, denn 6 Patienten mit akutem Ulkus duodeni wurden als chronisches Ulkus eingeordnet und ein Patient mit chronischem Ulkus als akutes Ulkus.

Computer Zuordnung \ tatsächlicher Sachverhalt	N	PCa	ccP	crP	aU	cU
N	29	0	0	1	2	1
PCa	0	18	4	5	1	0
ccP	0	1	27	13	1	0
crP	0	0	2	34	1	0
aU	1	0	4	0	21	1
cU	1	0	0	4	6	35
Summe	31	19	37	57	32	37

aU = akutes Ulkus

cU = chron. Ulkus

Die Zahlen in der Diagonalen entsprechen der richtigen Einordnung durch den Computer.

Die Treffsicherheit dieses diskriminanzanalytischen Verfahrens liegt bei 6 Diagnosemöglichkeiten bei 77%.

Während 6 Monaten (1.8.73 - 31.1.74) wurde die nicht lineare Diskriminanzanalyse in der Routinediagnostik eingesetzt und neue Patienten mit unbekannter Diagnose den 6 Gruppen mit Angabe der Wahrscheinlichkeit zugeordnet (Neueinordnung im Gegensatz zur Reklassifizierung).

Von 14 Patienten mit chron. Ulkus duodeni, auf die die oben angeführten Kriterien zutrafen, wurden 13 korrekt als chronisches Ulkus diagnostiziert, 1 Patient wurde als normal angesehen.

Von 13 Patienten mit endoskopisch gesichertem, frischen Ulkus duodeni, bei unterschiedlich langen Anamnesedauer, die in Einzelfällen bis zu 15 Jahren betrug, wurden mit der Trennformel 5 als akutes Ulkus duodeni erkannt, 5 als chron. Ulkus duodeni, 2 als chron. Pankreatitis und ein Patient wurde als normal angesehen.

Diskussion:

Ähnlich wie 1969 Petersen (32) stellten wir eine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Säuresekretion des Magens und der Volumen- und Bikarbonatsekretion des Pankreas fest, obwohl nicht nur Gesunde, sondern vor allem Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen untersucht wurden und das Ergebnis durch 8 Patienten belastet wird, bei denen die Pankreasfunktionsprüfung pathologisch ausfiel als Hinweis darauf, daß bei Ihnen möglicherweise trotz uncharakteristischer Anamnese eine chronische Pankreatitis vorliegt.

Außerdem wurde die Pankreassekretion im Gegensatz zu der Untersuchungsanordnung von Petersen, außer durch Secretin, auch noch durch Cholecystokinin/Pankreozymin stimuliert.

Demgegenüber ließ sich kein Zusammenhang zwischen Säureproduktion des Magens und der Enzymsekretion des Pankreas nachweisen, zwischen diesen Parametern besteht keine Korrelation.

Da Säure nur in sehr geringem Umfang Cholecystokinin/Pankreozymin aus der Duodenalmucosa freisetzt (5) und daher als physiologischer Stimulus der Enzymsekretion nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt, ist dieser Befund nicht sehr überraschend.

Die Salzsäure stimulierte nach Eintritt ins Duodenum über die Freisetzung von Secretin, besonders die hydrokinetische Funktion des Pankreas. Nur in sehr geringem Umfang wurde auch Cholecystokinin/Pankreozymin freigesetzt.

Elegant konnten das Wang und Grossman (40) bereits 1951 an Hunden mit transplantiertem Pankreas zeigen.

Die Korrelation der maximalen Säuresekretion nach Penta-gastrin und der hydrokinetischen Pankreasfunktion nach Injektion von Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin ist ein Befund, für den eine Erklärung schwer fällt. Akute endogene Faktoren sind auszuschließen, da die Stimulation sowohl der Magensäure als auch der Pankreas-Volumen-Bikarbonatsekretion durch parenterale Reize erfolgte und während der Pankreasfunktionsprüfung der Magensaft getrennt abgesaugt wurde.

Denkbar wäre eine Adaptation des Pankreas an die individuelle Säuresekretion, sodaß die i.v. Gabe standardisierter Secretindosen in Abhängigkeit von dieser Adaptation unterschiedlich beantwortet wird. Ähnlich versucht Petersen (35) diesen Befund zu erklären, er nimmt eine unterschiedliche Sensibilität des Pankreas für Secretin an. Über welche Mechanismen eine Adaptation des Pankreas bzw. eine Änderung der Sensibilität gegenüber Secretin erfolgen sollte bleibt jedoch zunächst unklar, denn auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen (Kontureck z.B. 22) gilt, daß HCL im Duodenum dosisabhängig Secretin liberiert, je mehr Säure ins Duodenum gelangt, um so mehr Secretin erreicht das Pankreas.

Demgegenüber wurden sowohl in den Untersuchungen von Petersen, als auch der eigenen, gleiche Secretindosen in Abhängigkeit von der HCL-Kapazität des Magens unterschiedlich beantwortet.

Weiter kompliziert wird die Interpretation dadurch, daß bei zusätzlicher intra-duodenaler Gabe von Rindergalle und Injektion von Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin die Korrelation zwischen der maximalen Säuresekretion und der hydrokinetischen

Pankreasfunktion verloren geht.

Dieser Befund läßt sich nur in die Adaptationstheorie einordnen, wenn postuliert wird, daß die hydrokinetische Wirkung der Galle nicht über eine Secretinfreisetzung erfolgt, sondern über andere Mechanismen, zum Beispiel über eine cholinerge Stimulation des Pankreas, über kurze Nervenfasern zwischen Duodenum und Pankreas, die Thomas (39 a) nachwies. Für diese Vermutung sprechen einige andere Befunde, vor allem eine ausgeprägte Hemmbarkeit der Gallewirkung durch Atropin (30 a), sowie der Nachweis, daß oberhalb eines pH Wertes von 4,5 keine Secretin-Freisetzung mehr erfolgt, während der pH Wert der Rindergalle 7,0 beträgt.

Die galle-stimulierte Wasser- und Bikarbonatsekretion würde sich dann zu der Secretinwirkung addieren, sie unterläge dann keiner Adaptation bzw. keinem Wandel der Sensibilität und verwischt die Korrelation zwischen HCL-Sekretion und der Wasser und Bikarbonatsekretion des Pankreas nach alleiniger hormonaler Stimulation.

Eine weitere Klärung ist derzeit nicht möglich, aber in dem Moment zu erwarten, wenn Secretin radioimmunologisch im Serum messbar ist.

Das postulierte Gleichgewicht zwischen Magensäure- und hydrokinetischer Pankreassekretion, bei dem die Säuresekretion der dominierende Faktor ist, würde durch eine Erkrankung des Erfolgorgans Pankreas gestört werden.

Ihre Bestätigung findet diese Überlegung in den Ergebnissen der Magensäuretests bei den 8 Patienten mit pathologischer Pankreassekretion. Trotz verminderter Saft- und Bikarbonatsekretion des Pankreas infolge chronischer Pankreatitis, fanden sich normale, zum Teil sogar erhöhte Säuremengen im Magensaft, eine Beobachtung, die Chey et al (9)

bereits 1968, bei Patienten mit nicht alkoholinduzierter, chronischer Pankreatitis machten. Nur einer unserer 8 Patienten mit pathologischer Pankreassekretion nach SC-Reiz betrieb Alkoholabusus.

Für die diagnostische Interpretation der Pankreasprüfung hat sich weiterhin ergeben, daß das Fehlen von Säure im getrennt abgesaugten Magensaft, keine Aussage über die tatsächlichen Aciditätsverhältnisse im Magen zuläßt.

Die Ursache hierfür dürfte in der bekannten, hemmenden Wirkung von Secretin auf die Säuresekretion des Magens zu suchen sein.

Demgegenüber ist bei dem Nachweis einer Säurekonzentration von über 20 mval/l im getrennt abgesaugten Magensaft wahrscheinlich, daß nach Pentagastrinstimulation normale oder erhöhte Säuresekretion gefunden wird. Aber auch diese Aussage gilt nicht absolut. Falls daher Wert auf die Säureverhältnisse gelegt wird - seit die Endoskopie und gezielte Biopsie immer weitere Verbreitung finden wird der diagnostische Wert der Magensekretionsanalyse immer mehr in Frage gestellt - so muß die fraktionierte Magensaftanalyse separat durchgeführt werden.

Die Untersuchungsergebnisse, ob ein Zusammenhang besteht zwischen Pankreassekretion und Ulkuskrankheit, sind recht unterschiedlich und beziehen sich zumeist auf Untersuchungen bei bereits bestehender Pankreaserkrankung.

Von verschiedenen Autoren wird die Häufigkeit eines Ulkus bei chronischer Pankreatitis zwischen 15 und 19% angegeben (41, 20, 13, 46). Zu einer Ulkusrate von nur 3,5% kommen Marks und Banks 1967 (25) und führen das auf ihre

engere Kriterien bei der Diagnostik eines Ulkus duodeni zurück.

Eine Studie, bei der die Ulkusdiagnostik endoskopisch erfolgte, steht noch aus.

Ausgehend von Patienten mit Ulkus duodeni berichtete H. Petersen (33) 1970, daß Patienten mit dem Duodenalulcus in der Lage seien, genügend Bikarbonat zu sezernieren um die HCL des Magens zu neutralisieren, daß diese Patienten sogar, nach Stimulation des Pankreas mit Secretin, mehr Bikarbonat sezernieren, als eine gesunde Kontrollgruppe.

Wormsley et al (45) kamen bei Patienten mit Ulkus v e n t r i c u l i zu einem ganz anderen Ergebnis: die meisten ihrer 11 Patienten zeigten nach Stimulierung des Pankreas durch Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin, eine geringere Sekretionsrate an Bikarbonat, als Gesunde. Allerdings war die Sekretion nicht derart erniedrigt, wie bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis.

Übereinstimmend geht aus beiden Arbeiten hervor, daß bei isolierter Betrachtung der einzelnen Meßwerte eine deutliche Überlappung mit dem Normbereich besteht.

Ähnlich verhält es sich mit den einzelnen Parametern der Pankreassekretion bei unseren Patienten mit akutem bzw. chronischem Ulkus - duodeni.

Bei monovariatem Vergleich mit der Pankreassekretion Gesunder ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Bikarbonatsekretion nachweisen. Lediglich die

Amylasesekretion der Patienten mit chronischem Ulkus duodeni war signifikant verändert, ebenso die Lipaseabgabe der Patienten mit akutem Ulkus duodeni, jeweils in der ersten 20-Minuten-Fraktion nach Injektion von Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin.

Um so überraschender ist das Ergebnis der nicht linearen Diskriminanzanalyse.

Bei diesem Verfahren wurden mehrere Meßwerte gleichzeitig berücksichtigt, im vorliegenden Fall 13.

Jeder Patient entspricht auf Grund seiner Meßwerte einem Punkt im 13-dimensionalen Raum, wobei die Punkte von Patienten mit der gleichen Erkrankung in Wolken beieinander liegen.

Mit der Diskriminanzformel ist dieses räumliche Gebilde definiert und mit ihrer Hilfe ist auch die Zuordnung der einzelnen Patienten, auf Grund der Wahrscheinlichkeit, zu einer der Diagnosen möglich. Bei der Reklassifizierung aller Patienten in 6 Diagnosegruppen, trennen sich die Patienten mit akutem oder chronischem Ulkus duodeni sicher von Gesunden und Patienten mit organischen Pankreaserkrankungen ab. Die Trennung gelingt auch bei den Patienten, die nicht in der Trennformel enthalten sind, d.h. bei der Diagnostik von Patienten mit zunächst unbekannter Diagnose. 13 von 14 Patienten mit chronischem Ulkus duodeni wurden durch die Diskriminanzanalyse korrekt als solche diagnostiziert, ebenso 10 von 13 Patienten mit endoskopisch gesichertem akutem Ulkus duodeni.

Daraus ergibt sich also, daß die Trennformel so suffizient ist, daß Patienten allein auf Grund ihrer Pankreassekretion individuell als Ulkus-Patienten diagnostiziert wurden

(10 von 13). Hierbei war jedoch auffallend, daß bei Patienten mit langer Ulkusanamnese, trotz eines florierenden Ulkus duodeni, häufig die Computerzuordnung als chronisches Ulkus duodeni erfolgt.

Bezüglich der Veränderung der Pankreassekretion bei Ulkus duodeni scheint demnach die Dauer der Erkrankung eine Rolle zu spielen. Insgesamt sprechen die Befunde bei den Ulkus-Patienten für eine krankheitstypische Pankreassekretion bei Ulkus-duodeni, ohne daß derzeit gesagt werden kann, auf welchen Meßwerten diese Unterscheidbarkeit beruht.

Als Konsequenz bedeutet das aber auch, daß bei dem routinemäßigen Einsatz einer computerunterstützten Pankreasdiagnostik mit Hilfe der Diskriminanzanalyse eine entsprechende Diagnosegruppe Ulkus duodeni vorgegeben sein muß, da sonst, wie gezeigt werden konnte, infolge fehlender Alternativen, fast die Hälfte dieser Patienten fälschlich als pankreaskrank eingeordnet werden, wenn neben der Diagnose Gesunde nur die Diagnosegruppen: Pankreas-Karzinom, chronisch rezidivierende Pankreatitis und calzifizierende Pankreatitis berücksichtigt werden.

Da einerseits eine positive Korrelation zwischen der Säuresekretion des Magens und der Bikarbonat- und Volumensekretion des Pankreas besteht, andererseits zwischen den Ulkus-Patienten und den Gesunden die Bikarbonatkonzentration und die Bikarbonatmenge, wie der Wilkoxon-test zeigt, nie signifikant verschieden waren, scheint eine mangelnde Pufferkapazität durch veränderte Bikarbonatsekretion des Pankreas nicht die wesentliche Ursache,

vor allem aber nicht die einzige, der Genese des Ulkus duodeni zu sein.

Ob dem Nachweis einer krankheitstypischen Pankreasfunktion bei Ulkus duodeni mit Hilfe der Diskriminanzanalyse, klinische Bedeutung zukommt, läßt sich derzeit noch nicht sagen.

Unsicher ist auch, ob die Pankreasveränderungen primär bestehen oder aber Folge der Ulkuskrankheit sind.

Zusammenfassung:

- A) Bei 59 Patienten wurde eine Magensekretionsanalyse nach maximaler Stimulation mit Pentagastrin und eine Pankreasfunktionsprüfung durchgeführt, bei der die Stimulation durch i.v. Gabe von Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK) bzw. in der 2. Stunde durch intraduodenale Gabe von Galle und erneute Injektion von Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK) erfolgte.

Die Sekretionswerte dieser beiden Untersuchungen wurden korreliert, wobei sich eine positive Korrelation zwischen der maximalen Säuresekretion und der Saft-bzw. Bikarbonatabgabe des Pankreas nach Injektion von Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK) ergab.

Diese Korrelation bestand nach der kombinierten Stimulation der Pankreassekretion durch Galle, Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK) nicht mehr.

Als Ursache der Korrelation wird eine Adaptation der Pankreassekretion an die individuelle Säuresekretion diskutiert, bzw. eine säureabhängige Empfindlichkeit des Pankreas gegenüber Secretin. Die Enzymsekretion des Pankreas korreliert nicht mit der Säuresekretion des Magens.

- B) Mit der gleichen Untersuchungsanordnung wurde die Pankreasfunktion von 32 Patienten mit akutem Ulkus duodeni und 37 Patienten mit chronischem Ulkus duodeni untersucht. Ihre Sekretionswerte wurden monovariat mit dem Wilcoxon-Test mit denen von 31 Gesunden verglichen. Signifikante Unterschiede bestanden bei den Patienten mit chronischem Ulkus duodeni nur für die Amylasekonzentration und Menge der ersten 20 Minuten nach Injektion von Secretin und Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK), bei den akuten Ulcera für die Lipasemenge der gleichen Funktion.

Die Bikarbonatsekretion unterschied sich nicht.

Mit einer multivariaten, nicht linearen Diskriminanzanalyse ließen sich die beiden Ulkusgruppen sicher von Gesunden und Patienten mit gesichertem Pankreaserkrankungen abtrennen, und auch von ~~ein-~~ander unterscheiden.

Daraus wird geschlossen, daß beim Ulkus duodeni eine krankheitsspezifische Pankreassekretion besteht, die charakteristisch ist, daß auf Grund der Pankreassekretion die Diagnose Ulkus duodeni möglich ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bank, S.: Gastric acid secretion in pancreatic disease. Gastroenterology 51, 649 - 655, 1966.
2. Bank, S.: Gastric, Intestinal and Hepatic function in pancreatitis. Gastroenterology 54, 412 - 415, 1967.
3. Banks, P.A.; Dyck, W.P.; Dreiling, D.A. und Janowitz, H.D.: Secretory capacity of the stomach and pancreas in man. Gastroenterology 53, 575 - 578, 1967.
4. Banks, P.A. und Janowitz, H.D.: Some metabolic aspects of exocrine pancreatic disease, Gastroenterology, 56, 601-617 1969.
5. Barbezat, G.O. und Grossman, M.J.: Cholecystokin-in released by duodenal acidification. Gastroenterology 60, 761, 1971.
6. Baron, J.H. und Gutierrez, L.V.: A comparison of basal and stimulated gastric and pancreatic secretion in patients with and without duodenal ulcer disease. Abstract: VI. Symposium European Pancreatic Club, Dundee (1974).

7. Bedi, B.S.; Debas, H.T.; Wasunna, A.E.O.; Buxton, B.F. und Gillespie, J.E.: Secretin and cholecystokinin/pancreozymin in combination in the inhibition of gastric acid secretion. Gut: 12, 968 - 972, 1971.
8. Berry, H. und Flower, R.J.: The assay of endogenous cholecystokinin and factors influencing its release in the dog and cat. Gastroenterology 60, 409 - 420, 1971.
9. Chey, W.Y.: Gastric secretion in patients with chronic pancreatitis and in chronic alcoholics. Internal Medicine 122, 399 - 403, 1968.
10. Demling, L.; Ottenjann, R. und Gebhardt, H.: Pankreas und peptisches Geschwür. Gastroenterologia 102, 129 - 134, 1964.
11. Demling, L. und Classen, M.: Neutralizing capacity of the pancreas in noninsulin producing tumors of the pancreas. pp 200 - 209, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1969.
12. Ertan, A.; Brooks, F.P.; Ostrow, J.D.; Arvan, D.A.; Williams, C.N. und Carda, J.J.: Effect of jejunal amino-acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretion in man. Gastroenterology 61, 686 - 692, 1972.

13. Fitzgerald, O.; Fitzgerald, P.; Fennelly, J.;
McMullin, J.P. und Boland, J.: A
Clinical study of chronic pancreatitis.
Gut, 4, 193 - 216, 1963.
14. Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. 7. Aufl.
Geigy A.G. Pharma Basel 1968. S. 59
und 124 - 128.
15. Go, V.L.W.; Hofmann, A.F. und Summerhill, W.H.J.:
Pancreocymmin bicassay in man based on
pancreatic enzyme secretion: potency
of specific amino-acids and other
digestive products. J. Clin Invest. 49,
1558 - 1564, 1970.
16. Greenlee, H.B., et al: Total pancreatic duct ligation.
Effect on gastric secretion. Arch. Surg.
83, 872, 1961.
17. Grossman, M.J.: Neural and hormonal stimulation of
gastric secretion of acid. In: C.F. Code
and W. Heidel (Ed.): Handbook of physio-
logy, section 6, Vol, II. Secretion.
American Physiological Society, Washington,
D.C. 1967.
18. Grossman, M.J.: Gastrin and its activities, Nature,
288, 1147 - 1150, 1970.

19. Grossman, M.J.: A theory of interaction of hormones.
In: W. Creutzfeld (Ed.): Origin, chemistry,
physiology and pathophysiology of the
gastrointestinal hormones. Schattauer,
Stuttgart-New-York, 1970.
20. Howard, J.M. und Jordan, G.L.: Surgical diseases of
the pancreas. p. 2 Lippincott, Philadel-
phia. 1960.
21. Ivy, A.C. und Oldberg, E.: A hormone mechanism
for gallbladder contraction and evacuation.
Am. J. Physiol.: 86, 599 - 613, 1928.
22. Konturek, S. und Grossman, M.J.: Effects of perfusion
of intestinal loops with acid, fat or dextrose
on gastric secretion. Gastroenterology 43,
481 - 489, 1965.
23. Kravetz, R.E. und Spiro, H.M.: Gastric secretion
in chronic pancreatitis. Ann. of intern.
Med. 63, 776 - 782, 1965.
24. Lehnert, P.; Stahlheber, H. und Forell, M.M: Bestimmung
der Halbwertszeit von Cholecystokinin. Hoppe-
Seyler's Z. Physiol. Chem. 351, 983 - 989, 1970.
25. Marks, I.N; Banks, S.; Louw, J.H. und Farman, J.P.:
Peptic ulceration and gastrointestinal
bleeding in pancreatitis. Gut, 8, 253 - 259,
1967.

26. Mc. Guigan, J.E.: Gastric mucosal intracellular localisation of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterology*: 55, 315 - 327, 1968.
27. Menguy, R.: Duodenal regulation of gastric secretion. *Ann. New York Acad. Sci.* 99:45, 1962.
28. Nakamura, M.; Nakajima, S. und Magee, D.F.: Action of pancreozymin preparations on gastric acid secretion. *Gut*: 9, 405-410, 1968.
29. Osborn, M.P.; Pernokas, L.N. und Brown, M.: Studies in the preparation and nature of a gastric secretagogue of pancreatic origin. *New Eng. J. Med.* 268, 465, 1963.
30. Otte, M.; Stahlheber, H.; Zoelch, M. ; Forell, M.M. und Thurmayer, R: Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholecystokinin/ Pankreozymin, Secretin und Galle. *Klin. Wschr.* 51, 915 - 920, 1973.
- 30 a. Otte, M.; Stahlheber, H.; Görlich, H.J. und Forell, M.M.: Die Abhängigkeit der Pankreassekretion von der Gallensekretion nach Cholecystokinin/Pankreozymin. *Verh. dtsch. Ges. Inn. Med.* 75, 645 - 647, 1969.

31. Otte, M.; Stahlheber, H.; Lehnert, P.; Forell, M.M.
und Thurmayer, R.: Diagnostischer Wert der
Pankreasfunktionsprüfung mit Cholecystokinin/
Pankreozymin, Secretin und Galle. Klin.
Wschr. 51, 921 - 925, 1973.
32. Petersen, H.: Relationship between the gastric
and pancreatic secretion in man. Scand.
J. Gastroent. 4, 345 - 451, 1969.
33. Petersen, H.: Relationship between gastric and
pancreatic secretion in patients with
duodenal ulcer. Scand. J. Gastroent. 5,
321 - 326, 1970.
34. Petersen, H. und Berstad, A.: Effect of secretin
on histamine and pentagastrin-stimulated
secretion of acid in man. Scand. J.
Gastroent. 5, 529 - 532, 1970.
35. Petersen, H.: Secretin, Cholecystokinin in: Die
Oberbauchereinheit, Herausgeber Demling, L.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1974.
36. Sircus, W.: Studies on the mechanism in the duo-
denum inhibiting gastric secretion.
Quart. J. Exp. Physiol. 43, 114 - 133, 1958.

37. Solicia, E.; Vasallo, G. und Capella, C.:
Cytology and cytochemistry of hormone
producing cells of the upper gastro-
intestinal tract.
In: W. Creutzfeld (Ed.): Origin, chemistry
and physiology of the gastrointestinal
hormones. Schattauer, Stuttgart-New-York,
1970.
- 37 a. Forssmann, W.G.: Ultrastructure of hormone-
producing cells of the upper gastro-
intestinal tract.
In: W. Creutzfeld (Ed.): Origin, chemistry
and physiology of the gastrointestinal
hormones. Schattauer, Stuttgart-New-York 1970.
38. Stening, G.F.; Johnson, L.R. und Grossman, M.J.:
Effect of cholecystokinin and coerulein on
gastrin- and histamine- evoked gastric secretion.
Gastroenterology 57, 44 - 50, 1969.
- 38 a. Stening, G.F. und Grossman, M.J.: Gastrin related
peptides as stimulants of pancreatic and
gastric secretion. Am. J. Physiol. 217,
262 - 266, 1969.
39. Tracy, H.J. und Gregory, R.A.: Physiological
properties of a series of sythetic peptiedes
structurally related to gastrin. Nature,
204, 935 - 938, 1964.

- 39 a. Thomas, J.E. The external secretion of the pancreas.
Publication number 45, American Lecture
Series 1950.
- 39 b. Thurmayer, R.; Otte, M. und Thurmayer, G.R.:
Computer aid for diagnosing pancreatic,
hepatic and gastric diseases by pan-
creatic function test. Medino 74, North-
Holland Publishing Company. Amsterdam, 1974.
- 39 c. Victor, H.; Hörmann, A.; Eder, L.: Statsys-Beschreibung
und Benutzungsanleitung. GSF-Bericht MD 24,
1973.
40. Wang, C.C. und Grossman, M.J.: Physiological
determination of the release of secretin
and pancreozymin from intestine of dogs
with transplanted pancreas. Americ. Physio-
logical Society, 9650 Wisconsin-Avenue,
Washington 14/DC 164, 527 - 545, 1951.
41. Warren, K.W. und Cattell, R.B.: Pankreatic surgery.
New Engl. med. J., 261, 280 - 288, 333 -
340, 387 - 392, 1959.
42. Way, L.W. und Grossman, M.J.: Pancreatic stimulation
by duodenal acid and exogenous hormones
in conscious cats. Am. J. Physiol. 219,
449 - 454, 1970.

43. Wormsley, K.G. und Mahoney, M.P.: Acid and bicarbonate secretin in health and disease. Lancet 1, 657 - 658, 1967.
44. Wormsley, K.G.: A comparison of the response to secretin, pancreozymin and a combination of these hormones in man. Scand. J. Gastroent. 4, 413 - 417, 1969.
45. Wormsley, K.G.: Pancreatic exocrine function in patients with gastric ulceration before and after gastrectomy. Lancet, 682 - 684, 1972.
46. Zollinger, R.M.; Elliott, D.W.; Endahl, G.L.; Grant, G.N.; Gaswitz, J.T. und Taft, D.A.: Origin of the ulcerogenic hormone in endocrine induced ulcer. Ann. Surg. 156, 570 - 578, 1962.
47. Koller, S.: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. 126 - 131, Darmstadt 1969, 4. Aufl.

Herrn Professor Dr. M.M. Forell möchte ich für die Überlassung des Themas und die Anregungen, die er mir gab, danken.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. M. Otte und Frau Thurmayer für die vielen Ratschläge und die hilfreiche Unterstützung, die sie mir bei der Abfassung meiner Dissertation gaben, danken.

LEBENS LAUF :

Am 10.6.47 wurde ich als Sohn des Dr. med. Martin Pfeiffer und seiner Frau Lieselotte (geb. Saxenberger) in Berlin-Tempelhof geboren.

Ostern 1954 wurde ich in die 2. Grundschule Berlin-Tempelhof eingeschult.

1955 wurde meine Schwester Susanne geboren, 1961 zogen wir von Berlin nach München. Ich war inzwischen in der 8. Klasse des Askanischen Gymnasiums und kam hier in München in die 8. Klasse des Rupprecht-Gymnasiums. 1968 bestand ich dort mein Abitur. Im Winter-Semester 1968/69 begann ich mein Medizinstudium an der Münchner Universität, wo ich im Oktober 1969 mein Vorphysikum und im April 1971 mein Physikum absolvierte.

Am 21. Juni 1974 habe ich mein Staatsexamen mit der Note 2 bestanden und von September bis Dezember 1974 auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses des 3. Ordens München, als Medizinalassistent, gearbeitet.

Von Februar bis Mai 1975 war ich als Medizinalassistent in der 2. Medizinischen Klinik der Universität München tätig und anschließend 4 Monate, bis zum 30. September 1975, in der Praxis meines Vaters (Arzt für Allgemeinmedizin).

Dort habe ich dann auch 4 Monate meiner Assistentenzeit gearbeitet, nachdem ich im Oktober 1975 die Approbation als Arzt erhalten hatte. Seit dem 1.2.1976 bin ich als Assistenzarzt im pathologischen Institut des Krankenhauses München-Pasing tätig.

